

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.11.066>

УДК 547.814

**Є.К. Глібов^{1,2}, В.С. Москвіна¹,
Т.В. Шокол¹, В.П. Хиля¹**

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

² НВП “Єнамін”, Київ

E-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

Синтез 2-ароїл- та (2-оксо-2H-4-хроменіл)- фууро[3,2-g]неофлавонів

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилюю

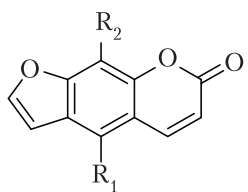
Розроблено практичну та ефективну методику синтезу 2-ароїлфууро[3,2-g]неофлавонів та 2-(2-оксо-2H-4-хроменіл)фууро[3,2-g]неофлавонів – модифікованих аналогів природного фуурокумарину псоралену. Досліджено взаємодію 6-ацетил-7-гідрокси-8-метилнеофлавонолу з фенацилбромідами та 4-хлорометилкумаринами, в результаті якої успішно отримані відповідні 2-ароїл- та (2-оксо-2H-4-хроменіл)фууро[3,2-g]неофлаволи. Будову отриманих сполук доведено із застосуванням методів ЯМР спектроскопії. Отримані сполуки перспективні для медичної хімії, а також для проведення подальших синтетичних трансформацій, тому необхідним є дослідження їх фізико-хімічних характеристик і структурних особливостей.

Ключові слова: 6-ацетил-7-гідроксинеофлаволи, гетероциклізація, фенацилброміди, фууро[3,2-g]неофлаволи, 4-хлорометилкумарини.

Серед численного класу природних флавоноїдів фуурокумарини лінійної будови займають особливе місце завдяки своїм фотосенсибілізуючим властивостям, що обумовило їх широке застосування в терапії захворювань шкіри, таких як псоріаз, вітиліго, atopічний дерматит [1]. Найпростіший лінійний фуурокумарин псорален та його метокси похідні (бергантен і ксантотоксин) (рисунок), які виділені з рослин роду *Psoralea* сімейства бобових (*Fabaceae*), крім фотосенсибілізуючої дії, виявляють також антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протизапальну, анаболічну, протигрибкову, спазмолітичну, контрацептивну, гіпотензивну активність [2]. Псорален як структуру-лідер використовують для розробки антимікробних засобів проти *Helicobacter pylori* [3].

Синтетичні похідні псоралену виявляють антипроліферативну та цитотоксичну активність щодо ліній пухлинних клітин [4], що обумовлює перспективність досліджень модифікованих аналогів псоралену.

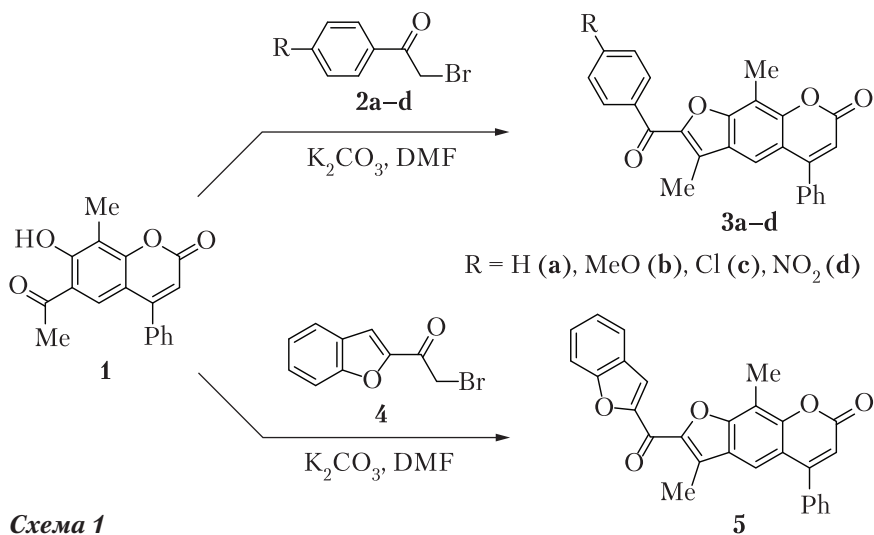
© Є.К. Глібов, В.С. Москвіна, Т.В. Шокол, В.П. Хиля, 2019



$R_1 = R_2 = \text{H}$, псорален
 $R_1 = \text{MeO}$, $R_2 = \text{H}$, бергаптен
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{MeO}$, ксантотоксин

Приклади природних лінійних фурукумаринів

5-Арилпохідні псоралену (лінійні фурунеофлаволи) були досліджені на протизапальну активність [5] та запатентовані як КВ 1,3 інгібітори [6]. Цікаво, що такі сполуки з рослинних джерел не були виділені. З літературних джерел відомо, що лінійні фурунеофлаволи були отримані шляхом дегідрування відповідних дигідропохідних над паладієм на вугіллі [7] або із застосуванням 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ) [8]. Також відомі підходи до синтезу лінійних фурунеофлавонів, які базуються на реакціях анелювання α -піронового циклу до системи бензофурану [3, 9, 10] та анелювання фуранового циклу до кумаринової системи [5, 11–14]. Так, у роботах [5, 13, 14] описано спосіб отримання 5-арил-7Н-фуоро[3,2-*g*]кумаринів у дві стадії — шляхом алкілювання вихідних 7-гідроксинеофлавонів відповідними галогенометилкетонами з подальшою гетероциклізацією в лужних умовах.



Ми ставили за мету розробити одностадійний метод синтезу похідних псоралену в ряду неофлавонів, виходячи із доступних вихідних речовин та реагентів. Як вихідну сполуку використовували 6-ацетил-7-гідрокси-8-метилнеофлаволи **1**, синтезований нами раніше з 7-гідрокси-8-метилнеофлаволи в дві стадії шляхом ацилювання оцтовим ангідридом у піридині з подальшим перегрупуванням Фріса [15]. Неофлаволи **1** вводили в реакцію з заміщеними фенацилбромідами **2a–d** в процесі нагрівання в диметилформаміді в присутності поташу. В результаті одночасного алкілювання гідроксильної групи та конденсації за карбонільною групою 6-ацетил-7-гідроксинеофлаволи **1** відбулось анелювання фуранового циклу до кумаринової системи, що дало можливість отримати 2-арил-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-они **3a–d** в одну стадію з хорошими виходами (схема 1).

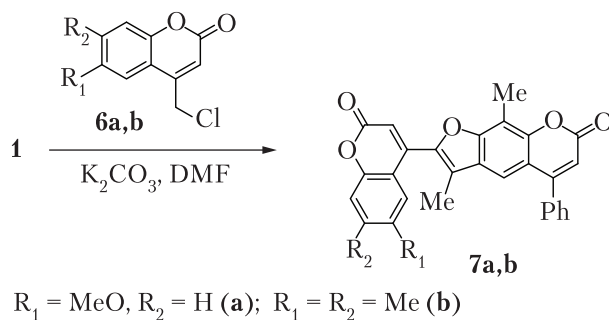


Схема 2

Використовуючи в даній гетероциклізації 1-бензо[*b*]фуран-2-іл-2-бромо-1-етанон **4**, ми успішно отримали 7-гетароїльну похідну **5**.

2-(Гет)ароїлфуоро[3,2-*g*]неофлавоїни є безбарвними (**3a–c**, **5**) або жовтими (**3d**) високоплавкими сполуками. В спектрах ^1H ЯМР цих сполук відсутній синглет гідроксильної групи в слабкому полі, характерний для вихідного неофлавоїну **1**, та наявні синглети при 6,44–6,46 м.ч., які відповідають Н-6, та синглети при 7,61–7,62 м.ч., які відповідають протонам фенільного замісника кумаринового фрагмента молекули. В цю ж область (7,62–7,64 м.ч.) попадає і синглет протона Н-4. Також у спектрах ^1H ЯМР з'являються сигнали, які відповідають протонам (гет)ароїльного замісника. Так, для паразаміщених похідних **3b–d** у спектрах наявні характерні дублети в області 8,07–8,10 м.ч. (Н-2',6') і 7,15 м.ч. (Н-3',5') (7,69 м.ч. для **3c**). Сигнали метильних груп в 3-му та 9-му положеннях фурукумаринів **3a–d** спостерігаються при 2,56–2,59 і 2,47–2,49 м.ч. відповідно, а для бензофуроїльної похідної **5** ці сигнали знаходяться при 2,68 і 2,32 м.ч.

Наступним етапом роботи був синтез кумарин-фурунеофлавонових ансамблів. У результаті взаємодії неофлавоїну **1** з 4-хлорометилкумаринами **6a,b** в розроблених нами умовах були отримані фуоро[3,2-*g*]неофлавоїни з кумариним замісником у другому положенні – сполуки **7a,b** (схема 2).

У спектрах ^1H ЯМР отриманих сполук **7a,b** спостерігаються сигнали фурунеофлавонової частини молекули, аналогічні продукту **5**, та з'являються сигнали кумаринової частини молекули.

Таким чином, нами розроблена ефективна методика одностадійного синтезу лінійних фурунеофлавоїнів, модифікованих (гет)ароїльними та кумариним залишками, – важливих сполук для досліджень в медичній хімії.

Експериментальна частина. Контроль за чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Merck 60 F₂₅₄ з використанням як елюенту системи розчинників CHCl_3 – MeOH , 9 : 1. Спектри ^1H ЯМР зареєстровані на приладі “Bruker Avance 400” із використанням сигналу залишкового розчинника DMSO як внутрішнього стандарту; хімічні зсуви (δ) наведені у м. ч., а константи зв'язування (J) – в герцах. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Мас-спектри зареєстровані на приладі Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом; електронний удар (70 eV).

Загальна методика синтезу 2-ароїл- та (2-оксо-2Н-4-хроменіл)-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-онів (3а–д, 5, 7а, б). До розчину 0,29 г (1 ммоль) 6-ацетил-7-гідрокси-8-метилнеофлавону (**1**) і 1 ммоль відповідного фенацилброміду (**2а–д, 4**) або заміщеного 4-хлорометилкумарину (**6а, б**) у 2 мл ДМФА додають 0,14 г (1 ммоль) K_2CO_3 та інтенсивно перемішують при нагріванні (50–60 °С) протягом 4 год, охолоджують, розчин обробляють водою (20 мл), нейтралізують HCl, відфільтровують осад и перекристалізовують з ДМФА.

2-Бензоїл-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (3а). Вихід 53 %. $C_{26}H_{18}O_4$. $T_{пл}$ 198–199 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,47 (3Н, с, 9- CH_3), 2,56 (3Н, с, 3- CH_3), 6,44 (1Н, с, Н-6), 7,62-7,70 (8Н, м, Н-4, 5-Ph, Н-3',5'), 7,73 (1Н, т, $J = 7,2$, Н-4'), 8,04 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 395 $[M+1]^+$ (97).

3,9-Диметил-2-(4-метоксибензоїл)-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (3б). Вихід 68 %. $C_{27}H_{20}O_5$. $T_{пл}$ 207–208 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,47 (3Н, с, 9- CH_3), 2,59 (3Н, с, 3- CH_3), 3,89 (3Н, с, 4'- CH_3O), 6,44 (1Н, с, Н-6), 7,15 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-3',5'), 7,62 (6Н, с, Н-4, 5-Ph), 8,10 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 425 $[M+1]^+$ (100).

3,9-Диметил-5-феніл-2-(4-хлоробензоїл)-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (3с). Вихід 58 %. $C_{26}H_{17}ClO_4$. $T_{пл}$ 234–235 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,48 (3Н, с, 9- CH_3), 2,56 (3Н, с, 3- CH_3), 6,44 (1Н, с, Н-6), 7,61 (5Н, с, 5-Ph), 7,64 (1Н, с, Н-4), 7,69 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-3',5'), 8,07 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 429 $[M+1]^+$ (100).

3,9-Диметил-2-(4-нітробензоїл)-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (3д). Вихід 54 %. $C_{26}H_{17}NO_6$. $T_{пл}$ 267–268 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,49 (3Н, с, 9- CH_3), 2,56 (3Н, с, 3- CH_3), 6,45 (1Н, с, Н-6), 7,15 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-3',5'), 7,62 (6Н, с, Н-4, 5-Ph), 8,10 (2Н, д, $J = 8,4$, Н-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 440 $[M+1]^+$ (96).

2-Бензо[*b*]фуран-2-ілкарбоніл-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (5). Вихід 58 %. $C_{28}H_{18}O_5$. $T_{пл}$ 299–300 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,32 (3Н, с, 9- CH_3), 2,68 (3Н, с, 3- CH_3), 6,46 (1Н, с, Н-6), 7,33 (1Н, т, $J = 7,2$, Н-5''), 7,41 (1Н, т, $J = 8,0$, Н-4'), 7,51 (1Н, т, $J = 7,2$, Н-6''), 7,58-7,64 (4Н, м, Н-4, Н-3',5', Н-4''), 7,78 (2Н, д, $J = 7,2$, Н-2',6'), 7,89 (2Н, д, $J = 8,0$, Н-7''), 8,11 (1Н, с, Н-3''). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 435 $[M+1]^+$ (97).

2-(6-Метокси-2-оксо-2Н-4-хроменіл)-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (7а). Вихід 48 %. $C_{29}H_{20}O_6$. $T_{пл}$ вище 300 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,33 (3Н, с, 9- CH_3), 2,61 (3Н, с, 3- CH_3), 3,78 (3Н, с, 6'- CH_3O), 6,43 (1Н, с, Н-6), 6,73 (1Н, с, Н-3'), 7,30-7,35 (2Н, м, Н-7, Н-8), 7,47 (1Н, с, Н-5'), 7,56-7,62 (6Н, м, 5-Ph, Н-4). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 465 $[M+1]^+$ (100).

2-(6,7-Диметил-2-оксо-2Н-4-хроменіл)-3,9-диметил-5-феніл-7Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он (7б). Вихід 50 %. $C_{30}H_{22}O_5$. $T_{пл}$ вище 300 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,32 (3Н, с, 9- CH_3), 2,34 (6Н, с, 6',7'- CH_3), 2,62 (3Н, с, 3- CH_3), 6,42 (1Н, с, Н-6), 6,62 (1Н, с, Н-3'), 7,27 (1Н, с, Н-8), 7,52-7,62 (7Н, м, 5-Ph, Н-4, Н-5'). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 463 $[M+1]^+$ (97).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007. **445**. P. 866–873. <https://doi.org/10.1038/nature05663>

2. Комісаренко А.М., Комісаренко С.М., Социперова І.Ф. Кумарини плодів роду борщовик флори України. *Вісн. фармації*. 1995. № 3–4. С. 99–103.
3. Zhang B.-L., Fan C.-Q., Dong L., Wang F.-D., Yue J.-M. Structural modification of a specific antimicrobial lead against *Helicobacter pylori* discovered from traditional Chinese medicine and a structure-activity relationship study. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. **45**, № 11. P. 5258–5264. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588784>
4. Oliveira A.M.A., Raposo M.M.M., Oliveira-Campos A.M.F., Machado A.E.H., Puapairoj P., Pedro M., Nascimento M.S.J., Portela C., Afonso C., Pinto M. Psoralen analogues: synthesis, inhibitory activity of growth of human tumor cell lines and computational studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2006. **41**, № 3. P. 367–372. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500319>
5. Timonen Ju.M., Vuolteenaho K., Leppänen T., Nieminen R.M., Aulaskari P., Jänis J., Vainiotalo P., Moilanen E. Synthesis of novel anti-inflammatory psoralen derivatives – structures with distinct anti-inflammatory activities. *J. Heterocycl. Chem.* 2018. **55**, № 11. P. 2590–2597. <https://doi.org/10.1002/jhet.3318>
6. Kvl.3 inhibitors and their medical application: Pat. WO 2016/146583 A1. IPC C07D 493/04, C07D 495/04, C07D 498/04, A61K 31/352, A61K 31/381, A61K 31/424, A61P 25/00, A61P 29/00: appl. 13.03.2015. Publ. 22.09.2016.
7. Shah K.R., Trivedi K.N. Studies in the synthesis of furocoumarins. XXIII. Synthesis of substituted psoralenes from 2-bromoresorcinol. *Aust. J. Chem.* 1974. **27**. P. 1971–1976. <https://doi.org/10.1071/CH9741971>
8. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Bala S. Dehydrogenation of dihydrofuranocoumarins to furanocoumarins using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). *Indian J. Chem. B.* 1986. **25**, № 12. P. 1252.
9. Ahluwalia V.K., Khanduri C.H. Synthesis of 6-aryl-5-phenyl-7H-furo(3,2-g)(1)benzopyran-7-ones and 8-aryl-7-phenyl-9H-benzofuro(3,2-g)(1)benzopyran-9-ones under phase transfer catalysis conditions. *Indian J. Chem. B.* 1989. **28**, № 1–11. P. 599–601.
10. Kitamura T., Otsubo K. Palladium-catalyzed intramolecular hydroarylation of 6-benzofuranyl alkynoates. *Heterocycles*. 2012. **86**, № 1. P. 759–766. [https://doi.org/10.3987/COM-12-S\(N\)36](https://doi.org/10.3987/COM-12-S(N)36)
11. Ahluwalia V.K., Prakash Ch., Bala S. A convenient synthesis of psoralen derivatives: psoralen, 4-methylpsoralen and 4-phenyl-psoralen. *Monatsh. Chem.* 1980. **111**. P. 877–882. <https://doi.org/10.1007/BF00899252>
12. Desai S.M., Trivedi K.N. Studies in the synthesis of furocoumarins: Part XXVII – Synthesis of 5'-methyl-3,4-diphenylpsoralene and angelicin. *Indian J. Chem. B.* 1985. **24**, № 1. P. 47–50.
13. Garazd M.M., Garazd Ya.L., Shilin S.V., Khilya V.P. Modified coumarins. I. Synthesis of 5-phenyl-7H-furo[2,3-g]chromen-7-ones and 9-phenyl-7H-furo-[2,3-f]chromen-7-ones. *Chem. Nat. Comp.* 2000. **36**, № 5. P. 478–484. <https://doi.org/10.1023/A:1002883305908>
14. Garazd M.M., Garazd Ya.L., Ogorodniichuk A.S., Khilya V.P. Modified coumarins. 8. Synthesis of substituted 5-(4-methoxyphenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-ones. *Chem. Nat. Comp.* 2002. **38**, № 6. P. 539–548. <https://doi.org/10.1023/A:1022626402415>
15. Moskvina V.S., Khilya V.P. Synthesis of pyrano[2,3-f]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-g]chromen-2,8-diones based on *o*-hydroxyformyl(acyl)neoflavonoids. *Chem. Nat. Comp.* 2008. **44**, № 1. P. 16–23. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0006-z>

Надійшло до редакції 04.07.2019

REFERENCES

1. Lowes, M. A., Bowcock, A. M. & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445, pp. 866-873. <https://doi.org/10.1038/nature05663>
2. Komissarenko, A. N., Komissarenko, S. N., Socyperova, I. F. (1995). Coumarins of Ukrainian the genus *heracleum* L. plants fruits. *Visnyk Farmatsii*, No. 3-4, pp. 99-103 (in Ukrainian).
3. Zhang, B.-L., Fan, C.-Q., Dong, L., Wang, F.-D. & Yue, J.-M. (2010). Structural modification of a specific antimicrobial lead against *Helicobacter pylori* discovered from traditional Chinese medicine and a structure-activity relationship study. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, No. 11, pp. 5258-5264. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588784>
4. Oliveira, A. M. A., Raposo, M. M. M., Oliveira-Campos, A. M. F., Machado, A. E. H., Puapairoj, P., Pedro, M., Nascimento, M. S. J., Portela, C., Afonso, C. & Pinto, M. (2006). Psoralen analogues: synthesis, inhibitory activity of growth of human tumor cell lines and computational studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 41, No. 3, pp. 367–372. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500319>

5. Timonen, Ju. M., Vuolteenaho, K., Leppänen, T., Nieminen, R. M., Aulaskari, P., Jänis, J., Vainiotalo, P. & Moilanen, E. (2018). Synthesis of novel anti-inflammatory psoralen derivatives – structures with distinct anti-inflammatory activities. *J. Heterocycl. Chem.*, 55, No. 11, pp. 2590-2597. <https://doi.org/10.1002/jhet.3318>
6. Pat. WO2016/146583 A1. IPC C07D 493/04, C07D 495/04, C07D 498/04, A61K 31/352, A61K 31/381, A61K 31/424, A61P 25/00, A61P 29/00. Kv1.3 inhibitors and their medical application. Tasler, S., Krimmelbein, I., Kraus, J. & Zaja, M. Publ. 14.03.2016.
7. Shah, K. R. & Trivedi, K. N. (1974). Studies in the synthesis of furocoumarins. XXIII Synthesis of substituted psoralens from 2-bromoresorcinol. *Aust. J. Chem.*, 27, pp. 1971-1976. <https://doi.org/10.1071/CH9741971>
8. Ahluwalia, V. K., Aggarwal, R. & Bala, S. (1986). Dehydrogenation of dihydrofuranocoumarins to furanocoumarins using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). *Indian J. Chem. B*, 25, No. 12, pp. 1252.
9. Ahluwalia V.K., Khanduri C.H. (1989). Synthesis of 6-aryl-5-phenyl-7H-furo(3,2-g)(1)benzopyran-7-ones and 8-aryl-7-phenyl-9H-benzofuro(3,2-g)(1)benzopyran-9-ones under phase transfer catalysis conditions. *Indian J. Chem. B*, 28, No. 1-11, pp. 599-601.
10. Kitamura, T. & Otsubo, K. (2012). Palladium-catalyzed intramolecular hydroarylation of 6-benzofuranyl alkynoates. *Heterocycles*, 86, No. 1, pp. 759-766. [https://doi.org/10.3987/COM-12-S\(N\)36](https://doi.org/10.3987/COM-12-S(N)36)
11. Ahluwalia, V. K., Prakash, Ch. & Bala, S. (1980). A convenient synthesis of psoralen derivatives: psoralen, 4-methyl-psoralen and 4-phenyl-psoralen. *Monatsh. Chem.*, 111, pp. 877-882. <https://doi.org/10.1007/BF00899252>
12. Desai, S. M. & Trivedi, K. N. (1985). Studies in the synthesis of furocoumarins: Part XXVII – Synthesis of 5'-methyl-3,4-diphenylpsoralene and angelicin. *Indian J. Chem. B*, 24, No. 1, pp. 47-50.
13. Garazd, M. M., Garazd, Ya. L., Shilin, S. V. & Khilya, V. P. (2000). Modified coumarins. I. Synthesis of 5-phenyl-7H-furo[2,3-g]chromen-7-ones and 9-phenyl-7H-furo-[2,3-f]chromen-7-ones. *Chem. Nat. Comp.*, 36, No. 5, pp. 478-484. <https://doi.org/10.1023/A:1002883305908>
14. Garazd, M. M., Garazd, Ya. L., Ogorodniichuk, A. S., Khilya, V. P. (2002). Modified coumarins. 8. Synthesis of substituted 5-(4-methoxyphenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-ones. *Chem. Nat. Comp.*, 38, No. 6, pp. 539-548. <https://doi.org/10.1023/A:1022626402415>
15. Moskvina, V. S. & Khilya, V. P. (2008). Synthesis of pyrano[2,3-f]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-g]chromen-2,8-diones based on *o*-hydroxyformyl(acyl)neoflavonoids. *Chem. Nat. Comp.*, 44, No. 1, pp. 16-23. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0006-z>

Received 04.07.2019

Е.К. Глебов^{1,2}, В.С. Москвина¹,
Т.В. Шокол¹, В.П. Хиля¹

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

² НПП “Енамин”, Киев

E-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

СИНТЕЗ 2-АРОИЛ- И (2-ОКСО-2H-4-ХРОМЕНИЛ)- ФУРО[3,2-g]НЕОФЛАВОНОВ

Разработана практическая и эффективная методика синтеза 2-ароилфууро[3,2-g]-неофлавонов и 2-(2-оксо-2H-4-хроменіл)фууро[3,2-g]неофлавонов – модифицированных аналогов природного фуурокумарина псоралена. Изучено взаимодействие 6-ацетил-7-гидрокси-8-метилнеофлавона с фенацилбромидами и 4-хлорметилкумаринами, в результате которого успешно получены соответствующие 2-ароил- и (2-оксо-2H-4-хроменіл)фууро[3,2-g]неофлавоны. Строение полученных соединений доказано с использованием методов ЯМР спектроскопии. Полученные соединения перспективны для медицинской химии, а также для проведения последующих синтетических трансформаций, поэтому необходимы исследования их физико-химических характеристик и структурных особенностей.

Ключевые слова: 6-ацетил-7-гидрокси-неофлавоны, гетероциклизация, фенацилбромиды, фууро[3,2-g]неофлавоны, 4-хлорметилкумаринны.

E.K. Hlibov^{1,2}, V.S. Moskvina¹,
T.V. Shokol¹, V.P. Khilya¹

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv

² Enamine Ltd., Kyiv

E-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

SYNTHESIS OF 2-AROYL- AND (2-OXO-2H-4-CHROMENYL)FURO[3,2-g]NEOFLAVONES

This paper is devoted to the development of a practical and effective synthesis technique for 2-arylfuro[3,2-g]chromen-7-ones and 2-(2-oxo-2H-4-chromenyl)furo[3,2-g]chromen-7-ones that are modified analogs of natural furocoumarin psoralen. The interaction of 6-acetyl-7-hydroxy-8-methylchromen-2-ones with phenacylbromides and 4-chloromethylcoumarins in dimethylformamide in the presence of K₂CO₃ upon heating is studied. 2-Arylfuro[3,2-g]chromen-7-ones were obtained in one step in good yields as a result of simultaneous alkylation of 6-acetyl-7-hydroxy-8-methylchromen-2-ones by corresponding phenacylbromides followed by condensation of carbonyl group. The use of 1-benzo[*b*]furan-2-yl-2-bromo-1-ethanone in this heterocyclization was completed by the formation of 2-(benzofuran-2-carbonyl)-3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one. As a result of the interaction of 6-acetyl-7-hydroxy-8-methylneoflavone with 4-chloromethylcoumarins under the conditions developed by us, 2-coumarinyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-ones with coumarin substituent in the second position were obtained in good yields. The structure of the obtained compounds was proved using the methods of NMR spectroscopy. The obtained compounds are promising both for medical chemistry and for subsequent synthetic transformations, as well as for the study of their physico-chemical properties and structural features.

Keywords: 6-acetyl-7-hydroxyneoflavones, heterocyclization, phenacyl bromides, furo[3,2-g]neoflavones, 4-chloromethylcoumarins.